

# Cognitive and biological individual differences in problematic alcohol use

Citation for published version (APA):

van den Wildenberg, E. (2007). *Cognitive and biological individual differences in problematic alcohol use*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20070614ew>

## Document status and date:

Published: 01/01/2007

## DOI:

[10.26481/dis.20070614ew](https://doi.org/10.26481/dis.20070614ew)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

In this thesis several studies are described that explore cognitive and biological factors that could be related to the vulnerability for developing alcohol-related problems. Not everybody is equally at risk for developing an alcohol-related disorder. In individuals suffering from alcohol dependence, one can say that more or less half or 50% of the disease is determined or influenced by genetic factors. Alcoholism is a polygenetic disease which means that multiple genes are involved that all add to the development of an alcohol problem. Obviously, alcoholism is also influenced by environmental factors such as parents, peers, the media and the overall environment where one is brought up (e.g. country, culture, religion). Genes (the genotype) interact with environmental factors. This determines the final phenotype (what you see). Thus, carrying 'all the wrong genes' in an environment where alcohol consumption is forbidden or not common will probably not lead to the phenotype alcoholism. However, carrying few genes predisposing to problematic alcohol use, in an environment where consumption of alcohol is very common (e.g. Russia or the aborigines) will increase this risk. The more genes you have that contribute to the liability for alcoholism in an environment where drinking alcohol is very common, the higher the risk of developing an alcohol-related problem.

After continued alcohol use, structural changes occur in the brain, or more specifically, in the reward centre of the brain. The brain reward centre consists of several structures (e.g. the nucleus accumbens and ventral tegmental area) that reside deep in the brain. When a person uses alcohol or drugs, endogenous peptides or chemicals called beta-endorphins are released (amongst others). Beta-endorphins induce the release of a neurotransmitter called dopamine in areas such as the nucleus accumbens. Dopamine release is experienced as rewarding or reinforcing and it is this response that changes after prolonged alcohol (or drug) use. After repeated use, the release of dopamine immediately after administration of the drug (thus, during the *rising* blood alcohol curve in the case of alcohol) becomes stronger or 'sensitized'. This process is called incentive sensitization. It is the opposite of tolerance (where the effect of the drug becomes smaller), which also occurs, but in a later stage after administration, namely when blood alcohol levels are *declining* again. Thus, after repeated use one experiences a faster and steeper initial 'peak' of the alcohol or drug high (sensitization) which, however, also disappears faster (tolerance). Not everybody will be equally sensitive to the development of incentive sensitization where the drug cue obtains an incentive salience and can, sometimes without conscious awareness, guide behaviour towards drug use (attentional bias). Sensitization of the reward centre explains why an addicted person experiences a strong "wanting" of the drug, is compulsively looking for it and seems to have no control over his or her usage, while the "liking" of the drug has already disappeared.

The goal of this thesis was to shed more light on different cognitive and biological variables on which individuals can differ in relation to their level of alcohol use and problems. Several biological individual differences in the response to alcohol use or exposure to alcohol cues were investigated such as (psycho)physiological indices (e.g. salivary reactivity and alcohol-induced heart-rate change) and genetic aspects (such as variations in the *OPRM1*, *DRD4* and *CB1* receptor genes). Genetic variations (polymorphisms) can moderate the response to alcohol and drugs, for example by altering receptor function, receptor expression and drug metabolism. The biological response to drug use is expected to be reflected on a cognitive level as well. Therefore, the biological aspects of interest were linked to several cognitive aspects to investigate the possible association between the different measures. Examples of cognitive factors that were investigated are explicit alcohol expectancies (the effect you expect alcohol to have on you, reported by means of a questionnaire), implicit associations with alcohol (reaction time tasks that measure the speed with which certain alcohol-related concepts are categorized. This is a measure of the automatic association someone has between 2 concepts, e.g. 'alcohol' and 'arousal'), cue-elicited craving (the urge to drink after exposure to an alcoholic beverage) and subjective arousal (how active you feel). Below, a summary of the main findings obtained in this thesis is provided.

Chapter 2 is focused on the relationship between several implicit measures and heart-rate acceleration after the administration of a relatively high dose of alcohol in a short period of time (based on body weight, more or less 5 shots of vodka in 5 minutes). More specifically, we first assessed implicit alcohol arousal and approach associations (measured with the Implicit Association Test or IAT) and attentional bias for alcohol-related stimuli (measured with an emotional Stroop task) in 48 male heavy drinkers. After performance of the implicit measures the high dose of alcohol was administered. Next, the heart-rate was assessed during 2 hours. The three types of implicit alcohol-related cognitions that were assessed have all been proposed to reflect the strength of incentive sensitization that is experienced after repeated alcohol use. Thus, it was expected that heavy drinkers show strong associations (fast reaction times) between alcohol and arousal words and between alcohol and approach words on the IAT and more attentional distraction by alcohol words (attentional bias) on the Stroop. The strength of the arousal and approach associations and attentional bias was expected to be positively correlated with alcohol use and problems. Thus, the stronger the association between alcohol, arousal and approach words and the more a person is distracted by alcohol-related stimuli, the higher alcohol consumption and alcohol-related problems were expected to be. Furthermore, heart-rate (HR) acceleration during the ascending limb of the blood alcohol curve has proven to be a reliable measure of the sensitivity to the activating effects of alcohol. Individuals with a positive family history of alcoholism (FHP) have been found to show a stronger HR increase after alcohol consumption than

FHNs, who do not have family members with an alcohol- problem. Therefore, we were interested if a positive relationship between the implicit measures and alcohol-induced heart-rate acceleration would exist. If this would be the case, it could suggest that the biological response to alcohol reflected by HR increase is translated into stronger implicit or automatic associations with alcohol and e.g. arousal on the IAT. Contrary to our hypothesis, none of the three implicit measures, nor alcohol-induced HR change was significantly related to alcohol use or problems. Furthermore, a *negative* association was found between implicit arousal-associations and alcohol-induced HR acceleration. This indicates that strong arousal-associations were correlated with a *decrease* in alcohol-induced HR. Approach-associations and attentional bias were not correlated with alcohol-induced HR acceleration, but both correlated positively with each other. Finally, a significant correlation was found between explicit alcohol arousal expectancies (measured before alcohol administration with a questionnaire) and the latency with which the peak in blood alcohol concentration (BAC) was reached. The stronger the explicit arousal expectancies, the faster blood alcohol concentrations went up. From these findings it can be concluded that alcohol-arousal associations and other implicit cognitions (attentional bias, approach associations) are not positively related to individual differences in the sensitivity to alcohol's activating effects, at least, not in the present sample consisting primarily of family history negative heavy drinkers. However, other research provides evidence which relates these implicit measures to anticipatory arousal, prior to alcohol intake. Possibly, in FHN drinkers the speed with which the peak BAC is reached is a better measure of the activating effects someone experiences from alcohol than heart-rate acceleration.

Chapter 3 is focused on the relationship between the three implicit measures described above, in alcohol-dependent patients. Sixty-seven alcohol-dependent patients performed the arousal-IAT, the approach-avoidance IAT and the emotional Stroop, in a balanced order. It was hypothesized that the three measures would show a positive association because all have been hypothesized to reflect a sensitized appetitive response. Furthermore, individuals with FHP were expected to show stronger explicit arousal expectancies and implicit associations with arousal and approach than FHNs, due to their genetic predisposition and therefore stronger response to the rewarding effects of alcohol. In addition, a control group, consisting of 21 addiction clinic employees, was tested, to investigate whether the implicit cognitions would be specific for alcohol-dependent patients. Results revealed that the three implicit measures were not significantly correlated in the patients. Unexpectedly, the groups did not differ on the unipolar arousal-IAT (contrast category neutral). Only the bipolar approach-avoidance IAT could differentiate between the groups, with patients associating alcohol less with avoidance than controls. A significant attentional bias on the Stroop was found only in the patients with a relatively short-term alcohol problem (not for long-term patients or controls).

Their blocked Stroop-effect correlated .40 with the arousal-IAT. Explicit measures, such as expectancies and craving, were found to be more strongly associated with alcohol measures than the implicit measures. No differences were found between patients with a FHP or FHN on any of the measures. Taken together, there is no strong evidence that individual differences in implicit arousal associations are related to the severity of the alcohol problem. No correlation was found between implicit arousal associations and alcohol use, problems, age of onset or duration of the alcohol problem. Also, patients and controls did not differ in their alcohol arousal associations. The bipolar approach-avoidance IAT could differentiate between patients and controls, suggesting that patients were less avoidant towards alcohol than controls. Furthermore, the approach-avoidance IAT correlated positively with alcohol problems. Thus, it seems that the (bipolar) approach-avoidance IAT more reliably reflects individual differences in problematic alcohol use. Finally, the attentional bias finding in the short-term alcoholic patients could be interpreted as support for the incentive habit theory of addiction rather than the incentive sensitization theory. The incentive sensitization theory would predict a stronger attentional bias for alcohol cues as an addiction develops. The incentive habit theory states that as an addiction develops, the role of habit becomes more important, thus attentional bias would be expected to decrease.

Chapter 4 is focused on the prediction of relapse in alcohol-dependent patients receiving the mu-opioid receptor antagonist naltrexone for 3 months. Treatment outcome (relapse or not) of 19 alcohol-dependent patients was predicted with several explicit measures (craving, expectancies, motivation), implicit measures (arousal-IAT, approach-avoidance IAT, emotional Stroop) and several moderating variables (e.g. FH). It was hypothesized that FHPs would be more successful than FHNs at remaining abstinent because there is evidence that naltrexone works especially well in patients with a genetic predisposition. Naltrexone blocks the mu-opioid receptor, to which beta-endorphin bind after alcohol use. The beta-endorphinergic response is hereditary and seems to be stronger in FHPs than FHNs. By blocking the mu-opioid receptor, their more 'sensitive' beta-endorphin response is blocked, causing alcohol to lose its rewarding and reinforcing effect. The results did not confirm our hypotheses. It was found that patients who relapsed tended to show stronger implicit alcohol avoidance associations on the IAT, were less distracted by alcohol-related words on the Stroop and were predominantly Family History Positives (FHPs) compared with the patients who remained abstinent. Craving at treatment admission did not predict relapse. Although the study suffered from recruitment difficulties (the reason we were forced to drop the placebo condition), even in this small sample differences were found between patients who relapsed and those who did not. Implicit measures may have an additional value in the prediction of relapse in alcohol-dependent patients.

Chapter 5 is focused on the relationship between the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor gene (*OPRM1*) and cue-reactivity after exposure to an alcoholic beverage. The mu-opioid receptor gene (*OPRM1*) codes for the mu-opioid receptor which binds beta-endorphin. The A118G polymorphism in this gene affects beta-endorphin binding such that the Asp40 variant (G allele) binds beta-endorphin three times more tightly than the more common Asn40 variant (A allele). It was hypothesized that G allele carriers would respond with stronger cue reactivity than the individuals homozygous for the A allele. Based on previous research, it was expected that the G allele participants would more often report a FHP for alcoholism. In addition, the G allele carriers were expected to report a higher alcohol and drug use. A total of 109 male heavy drinkers took part in the cue reactivity paradigm where they were exposed to water and beer in 3-minute trials. Subjective craving, subjective arousal and salivary reactivity were assessed as measures of cue-reactivity. G allele carriers ( $n = 24$ ) reported significantly more craving for alcohol than the A allele participants ( $n = 84$ ) as was indicated by the larger beverage effect (difference score of beer - water trial). No differences were found for subjective arousal and saliva. Unexpectedly, the groups did not differ in family history of alcoholism. Participants with the G allele reported a significantly higher lifetime prevalence of drug use than participants homozygous for the A allele. Taken together, the findings in this chapter suggest that a stronger urge to drink alcohol after exposure to an alcoholic beverage might contribute to a heightened risk for developing alcohol-related problems in individuals with a copy of the G allele. G allele carriers might have more difficulty resisting a drink when offered. Given the higher drug use scores, the G allele might also predispose to drug use in general.

Chapter 6 also focuses on the relationship between genetic variation in individuals and cue-reactivity. A sub sample of 88 heavy drinkers of the cue-reactivity study described in Chapter 5 provided a second informed consent for additional genotyping on the variable number of tandem repeats (VNTR) of the dopamine D4 receptor gene (*DRD4*) and the rs2023239 polymorphism of the cannabinoid CB1 receptor gene (*CNR1*). Both the dopamine and the cannabinoid receptor systems play an important role in the experience of reward after alcohol or drug use. It was hypothesized that individuals carrying the long allele of the *DRD4* VNTR ( $> 7$  repeats) and the individuals carrying a copy of the C allele of the *CNR1* polymorphism would report more cue reactivity and more alcohol and drug use than the *DRD4* short allele or *CNR1* TT allele participants, respectively. The less common alleles (or minor alleles) of both polymorphisms have been associated with a differential response to alcohol after consumption compared with their more common (or major) allele combination. Analyses of the cue-reactivity data revealed no strong evidence for stronger cue reactivity (= beverage effect, beer - water trial) in the *DRD4* L and *CNR1* C allele groups. The *DRD4* VNTR polymorphism tended to moderate salivary reactivity such that *DRD4* L participants showed a larger

beverage effect than the *DRD4* S participants. Unexpectedly, the *DRD4* L participants reported, on average over both exposure trials, less craving for alcohol and more subjective arousal than the *DRD4* S participants. An interaction with alcohol use showed that as weekly alcohol consumption increased, the *CNR1* C allele group tended to report more craving for alcohol during the alcohol exposure than the T allele group. From these findings it should be concluded that the *DRD4* and *CNR1* polymorphisms do not appear to strongly moderate cue reactivity after alcohol cue exposure, in male heavy drinkers. However, both polymorphisms remain interesting candidates for pharmacotherapeutic treatment.

Taken together, the findings in this thesis with regard to several cognitive and biological variables in relation to problematic alcohol use, suggest that implicit cognitions such as arousal and approach associations and attentional bias do not necessarily tap into the (same) mechanism of incentive sensitization. No strong and consistent associations were found between the three implicit measures, or between the implicit measures and alcohol-induced heart-rate increase, or between the implicit measures and alcohol measures such as alcohol use, problems and age of onset. In addition, few differences were found between FHP and FHN alcoholics or between alcoholic patients and healthy controls. Explicit measures such as alcohol expectancies and craving, rather than implicit measures were related to alcohol measures and were able to distinguish patients from controls. Furthermore, explicit arousal expectancies were related to the speed with which the peak in blood alcohol concentration was reached. Genes are of great influence in predisposing individuals to engage in alcohol and drug abuse. Heavy drinking G allele carriers experienced stronger craving for alcohol after alcohol exposure than AA individuals. This finding might explain why naltrexone seems to be more effective in patients carrying a G allele of the mu-opioid receptor gene (*OPRM1*); possibly craving is reduced especially in this subgroup of patients. In addition, a copy of the G allele of the A118G polymorphism might render an individual sensitive to experiment more often with drugs in general. This could be inferred from the higher drug use scores that were found in this particular group. It should be noted that genes may interact with other genes as well as with environmental factors, thus presence of this polymorphism does not lead to the phenotype of alcohol or drug dependence through one final common pathway. The identification of genes that are involved in substance use disorders will enhance our understanding of addictive behaviors, such that new medications can be developed and prevention and treatment can be targeted more effectively.

## SAMENVATTING

In dit proefschrift worden enkele studies beschreven die cognitieve en biologische factoren onderzoeken die gerelateerd zouden kunnen zijn aan de gevoeligheid voor het ontwikkelen van een alcoholprobleem. Niet iedereen loopt namelijk een even groot risico om een alcoholprobleem te ontwikkelen. Je kunt zeggen dat in een individu dat lijdt aan alcohol afhankelijkheid ongeveer 50% van deze ziekte is bepaald of beïnvloed door genetische factoren. Alcoholisme is een polygenetische stoornis. Dat wil zeggen dat er meerdere genen betrokken zijn die bijdragen aan de ontwikkeling van een alcoholprobleem. Natuurlijk wordt alcoholisme ook door omgevingsfactoren beïnvloed, zoals ouders, vrienden, de media en de algehele omgeving waarin iemand opgroeit (zoals land, cultuur, religie). Genen (het genotype) interacteren met omgevingsfactoren. Dit bepaalt het uiteindelijke fenotype (wat je ziet). Dus, als je 'alle verkeerde genen' draagt, in een omgeving waar het drinken van alcohol verboden is, of niet gebruikelijk, dan zal dat waarschijnlijk niet leiden tot het fenotype alcoholisme. Als je weinig genen hebt die predisponeren tot alcohol misbruik, in een omgeving waar alcoholconsumptie heel gebruikelijk is (zoals in Rusland of bij de Aboriginals of in een studentenvereniging) dan loop je door je genen minder risico dan iemand anders in dezelfde omgeving, maar ben je nog niet immuun voor alcoholisme. Hoe meer genen je hebt die bijdragen aan gevoeligheid voor alcoholisme in een omgeving waar veel alcohol gedronken wordt, hoe groter je risico wordt.

Na aanhoudend alcoholgebruik treden er structurele veranderingen op in het brein, of meer specifiek, in het zogenaamde beloningssysteem van het brein. Dit beloningssysteem bestaat uit meerdere structuren, zoals de nucleus accumbens en het ventraal tegmentum, die zich diep in het brein bevinden. Als iemand alcohol of drugs gebruikt, komen er in dit systeem (onder andere) lichaamseigen eiwitten vrij; chemische stoffjes die beta-endorfinen worden genoemd. Beta-endorfinen binden aan mu-opioïde receptoren en zorgen ervoor dat de neurotransmitter dopamine vrijkomt in gebieden zoals de nucleus accumbens. De afgifte van dopamine wordt als belonend of bekrachtigend ervaren en het is deze respons die verandert na herhaaldelijk gebruik van alcohol (of andere drugs). Naarmate er vaker gebruikt wordt, zal deze respons steeds sterker worden. Direct na inname van de drug (dus tijdens de *stijgende* bloed alcohol curve in het geval van alcohol) komt er meer dopamine vrij dan vroeger bij deze persoon het geval was, tijdens de beginfase van het alcoholgebruik. De reactie is 'gesensitiseerd' geraakt, oftewel gevoeliger geworden. Het resultaat van deze aanpassing in de hersenen wordt 'incentive sensitization' genoemd, dus overgevoeligheid voor beloning. Sensitisatie is het tegenovergestelde van tolerantie (waar het effect van de drug juist kleiner wordt). Tolerantie treedt ook op, maar tijdens een later stadium na toediening van de



drug, namelijk wanneer de bloed alcohol concentratie weer *daalt*. De processen sensitivatie en tolerantie zijn dus tegengesteld aan elkaar maar treden beide op na herhaald druggebruik. De initiële reactie na alcohol- of druggebruik is een steeds snellere, hogere piek van de drug-high (sensitivatie), maar deze verdwijnt ook steeds sneller (tolerantie), waardoor opnieuw gebruikt moet worden om weer hetzelfde effect te ervaren. Niet iedereen is even gevoelig voor de ontwikkeling van deze beloningsovergevoeligheid waar de drug stimulus een zogenaamde ‘incentive salience’ verkrijgt, wat wil zeggen dat deze extra opvalt of in het oog springt. Drug-gerelateerde stimuli (oftewel *cues*) trekken de aandacht (aandacht**sbias**) en kunnen, soms zonder bewuste gewaarwording, het gedrag sturen. Robinson en Berridge onderscheiden subjectieve “wanting” en “liking” (tussen aanhalingstekens, want subjectief) en de neurale processen erachter, die niet subjectief hoeven te worden. Sensitivatie van het beloningssysteem verklaart waarom een verslaafde een hele sterke drang kan ervaren om te gebruiken (“wanting”), er compulsief naar op zoek gaat en weinig controle heeft over zijn of haar gebruik, terwijl het plezierige effect (“liking”) ervan op den duur verdwijnt.

Het doel van dit proefschrift is om meer licht te werpen op enkele verschillende cognitieve en biologische variabelen waarop individuen kunnen verschillen, in relatie tot hun niveau van alcoholgebruik en problemen. Verschillende cognitieve en biologische individuele verschillen in de respons op alcohol of na blootstelling aan alcohol stimuli zijn onderzocht, zoals: (psycho)fysiologische indices (speekselproductie en alcoholgeïnduceerde hartslagversnelling) en genetische aspecten (variaties in de *OPRM1*, *DRD4* en *CB1* receptor genen). Genetische variaties (polymorfismen) kunnen de respons op alcohol en drugs modereren, bijvoorbeeld door receptor functie, receptorexpressie of drugmetabolisme te veranderen. Het is aannemelijk dat de biologische reactie op drugs ook in cognitieve aanpassingen gereflecteerd wordt, bijvoorbeeld in sterkere positieve verwachtingen van alcohol. Daarom werden in deze thesis de biologische aspecten gerelateerd aan cognitieve variabelen om de mogelijke associatie tussen beide te onderzoeken. Voorbeelden van cognitieve factoren in deze dissertatie zijn expliciete alcohol verwachtingen en impliciete associaties met alcohol. Verwachtingen worden meestal gemeten met een vragenlijst, impliciete associaties bijvoorbeeld met reactietijdtaken. Deze reactietijdtaken meten de snelheid waarmee bepaalde alcohol-gerelateerde concepten op een computer worden gecategoriseerd. Dit is een maat van de automatische associatie die iemand in het geheugen heeft tussen twee concepten, zoals ‘alcohol’ en ‘actief’. Reactietijdtaken hebben enkele voordelen op vragenlijsten waar mensen o.a. sociaal wenselijk op kunnen antwoorden. Andere cognitieve variabelen waar naar gekeken is, zijn *cue*-geïnduceerde *craving* (de drang om te drinken na blootstelling aan een alcoholisch drankje) en subjectieve *arousal* (hoe veel ‘opwindend’ je ervaart na het drinken van alcohol of na blootstelling eraan). Hieronder volgt per hoofdstuk een samenvatting van de hoofdbevindingen uit dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 richt zich op de relatie tussen enkele impliciete maten (reactietijdtaken) en hartslagversnelling na de inname van een hoge dosis alcohol in korte tijd (afhankelijk van lichaamsgewicht ongeveer 5 shots wodka in 5 minuten tijd). Eerst werden bij de 48 mannelijke zware drinkers die deelnamen twee impliciete maten afgenomen. Een van de twee taken was de Impliciete Associatie Test (oftewel IAT). Hiermee werden associaties gemeten die de deelnemers hadden tussen alcohol en opwinding (*arousal* associaties) en tussen alcohol en benaderen (*approach* associaties). Dit gebeurt door woorden te classificeren met behulp van twee responsknoppen op het toetsenbord. Eerder onderzoek laat zien dat zwaardere drinkers sterkere impliciete associaties hebben tussen 'alcohol' en 'opwinding' en tussen 'alcohol' en 'benaderen' dan lichte drinkers. Dus werd verwacht dat zware drinkers op de IAT sterke associaties (snelle reactietijden) zouden laten zien tussen alcoholwoorden (bv. 'bier') en opwindingswoorden (bv. 'spraakzaam' of 'energiek') en tussen alcoholwoorden en woorden die een neiging tot benaderen uitdrukken (bv. 'grijpen' of 'naderen'). De tweede taak die werd afgenomen was de emotionele Stroop taak. Hiermee wordt gemeten in hoeverre de deelnemers worden afgeleid door alcohol-gerelateerde woorden. Tijdens de Stroop taak moeten woorden die op het scherm verschijnen alleen geclassificeerd worden op de kleur waarin ze verschijnen (rood, groen, geel of blauw, dus 4 mogelijke responsknoppen). Het is bekend uit onderzoek dat mensen die meer drinken trager reageren op alcoholwoorden dan op neutrale woorden omdat het lezen van een alcoholwoord afleidt. Dit interfereert met het kleurbenoemen, wat leidt tot een langzamere reactie (bv. het woord 'bier' in de kleur rood, wordt trager geclassificeerd als zijnde 'rood' dan 'brug' in de kleur rood). De mate van afleiding door alcohol-gerelateerde woorden wordt ook wel aandachtsbias voor alcohol-gerelateerde woorden genoemd (reactietijd alcohol woorden minus reactietijd neutrale woorden). Na het uitvoeren van deze reactietijdtaken werd de hoge dosis alcohol toegediend. Vervolgens werd gedurende 2 uur onder meer de hartslag gemeten. Het achterliggende idee is dat de 3 typen impliciete maten die zijn afgenomen de mate van 'incentive sensitization' reflecteren die ontstaat na herhaaldelijk alcoholgebruik. Voorspeld werd dat de sterkte van deze opwindings- en benaderingsassociaties en de mate van aandachtsbias positief zouden samenhangen met alcoholgebruik en -problemen. Dus, hoe sterker de associaties op de IAT tussen alcohol en opwindingswoorden en tussen alcohol en benaderingswoorden en hoe meer iemand wordt afgeleid door alcoholwoorden op de Stroop taak, hoe hoger de consumptie en het aantal alcoholproblemen verwacht werd te zijn. Verder is uit onderzoek naar voren gekomen dat hartslagversnelling na alcoholinname tijdens de stijgende bloed alcohol curve, een betrouwbare maat is voor de gevoeligheid voor de activerende effecten van alcohol. Individuen met een positieve familiegeschiedenis voor alcoholisme (dus mensen met meerdere alcoholisten in de familie) laten een sterkere hartslagversnelling zien na alcoholconsumptie (m.n. na een hoge dosis in korte tijd) vergeleken

met mensen die geen biologische familieleden hebben met een alcoholprobleem (bij wie genen die predisponeren tot alcoholisme dus een minder sterke rol zullen spelen). Daarom werd onderzocht of er een positief verband gevonden zou worden tussen de impliciete maten en alcohol-geïnduceerde hartslagversnelling. Als dit zo zou zijn, zou dit kunnen betekenen dat de biologische reactie op alcohol, gereflecteerd door een sterkere hartslagversnelling, zich op cognitief vlak vertaalt in sterkere impliciete associaties tussen bijvoorbeeld alcohol en opwindingswoorden in de IAT.

Geen van bovenstaande hypothesen kon worden bevestigd. Geen van de impliciete maten, noch alcohol-geïnduceerde hartslagversnelling was significant gerelateerd aan alcoholgebruik en -problemen. Verder werd zelfs een negatieve correlatie gevonden tussen impliciete opwindingsassociaties en alcohol-geïnduceerde hartslagversnelling. Dit wil zeggen dat sterke opwindingsassociaties samenhangen met een *daling* in hartslag na alcoholinname. Benaderings-associaties en aandachtsbias correleerden niet met hartslagverandering na alcoholinname, maar hingen wel positief met elkaar samen. Tenslotte werd een significante relatie gevonden tussen expliciete alcoholverwachtingen van opwindings (vooraf gemeten met een vragenlijst) en de snelheid waarmee de maximale bloed alcohol concentratie werd bereikt. Hoe sterker de expliciete opwindings-verwachtingen van alcohol waren, hoe sneller de bloed alcohol concentratie omhoog ging na inname. Uit deze resultaten kan worden geconcludeerd dat impliciete cognities zoals opwindings- en benaderings-associaties en aandachtsbias voor alcohol, niet positief samenhangen met individuele verschillen in de gevoeligheid voor de activerende effecten van alcohol (hartslag), tenminste, niet in deze steekproef van zware drinkers met hoofdzakelijk een negatieve familiegeschiedenis voor alcoholisme (dus geen familieleden met een alcoholprobleem). Ander onderzoek laat zien dat impliciete maten wellicht eerder gerelateerd zijn aan anticipatoire opwindings vóór de inname van alcohol (en dus niet erna, zoals hier is gemeten). Wellicht is in drinkers die geen alcoholproblematiek in de familie hebben, de snelheid waarmee de piek in bloed alcohol concentraties wordt bereikt, een betere maat voor de activerende effecten van alcohol die iemand ervaart dan hartslagversnelling.

Hoofdstuk 3 richt zich op de relatie tussen de 3 hierboven besproken impliciete maten bij alcohol-afhankelijke patiënten. Bij 67 alcohol-afhankelijke patiënten werd de opwindings-IAT, de benaderen-vermijden IAT en de emotionele Stroop afgenomen. De hypothese was dat de 3 maten een positieve samenhang zouden vertonen omdat van alle drie werd verwacht dat zij een overgevoelig geworden appetitieve respons zouden reflecteren ('incentive sensitization'). Verder werd verwacht dat patiënten met een positieve familiegeschiedenis voor alcoholisme sterkere expliciete opwindingsverwachtingen zouden hebben van alcohol, evenals sterkere impliciete opwindings- en benaderingsassociaties dan patiënten met een negatieve familiegeschiedenis, vanwege hun genetische predispositie en daardoor sterkere biologische respons (belonend effect) na alco-

holinname. Tenslotte werd een controlegroep van 21 medewerkers van verslavingsklinieken getest om te onderzoeken of deze impliciete cognities specifiek zouden zijn voor alcohol-afhankelijke patiënten of niet.

De resultaten lieten zien dat de 3 impliciete maten in de patiëntengroep niet met elkaar samenhangen. Als patiënten vergeleken werden met de controles bleek, geheel onverwachts, dat beide groepen niet verschilden in de sterkte van impliciete alcohol opwindingsassociaties (beide IAT-effecten waren 138 ms). Alleen de bipolaire benaderen-vermijden IAT kon de groepen differentiëren. Beide groepen lieten vermijdingsassociaties zien (alcoholwoorden werden sneller geclassificeerd met vermijdingswoorden onder dezelfde responsknop dan met benaderingswoorden). Bij de patiënten waren deze vermijdingsassociaties minder sterk dan bij de controle-proefpersonen. Een significante aandachtsbias voor alcoholwoorden (tragere reactietijden op alcoholwoorden in de Strooptaak) werd alleen gevonden bij alcohol-afhankelijke patiënten met een relatief 'korte duur' van het alcoholprobleem (dus niet bij de controles of bij de patiënten die al veel langer aan alcoholproblemen leden). Het Stroop-effect van de korte duur patiënten correleerde .40 met de opwindings-IAT. Expliciete maten zoals alcoholverwachtingen en drang naar alcohol, die waren gemeten met een vragenlijst, correleerden sterker met de alcoholmaten (gebruik, problemen etc.) dan de impliciete maten. Op geen van de maten werd een significant verschil gevonden tussen patiënten met en zonder familiegeschiedenis voor alcoholisme. Samenvattend kan worden gezegd dat er geen sterk bewijs is gevonden dat individuele verschillen in impliciete opwindingsassociaties gerelateerd zijn aan de ernst van het alcoholprobleem. Er werd geen correlatie gevonden tussen impliciete opwindingsassociaties en alcoholgebruik, -problemen, leeftijd waarop het alcoholprobleem begon of de duur van het alcoholprobleem. Ook lieten patiënten en controles geen verschil zien in impliciete opwindingsassociaties. De bipolaire benaderen-vermijden IAT kon de groepen wel van elkaar onderscheiden; beide groepen hadden vermijdingsassociaties met alcohol, maar die van de controles waren sterker. Ook correleerde de benaderen-vermijden IAT positief met alcoholproblemen (hoe meer alcoholproblemen, hoe meer benaderingsassociaties met alcohol). Het lijkt er dus op dat de (bipolaire) benaderen-vermijden IAT een betrouwbaardere maat is van de individuele verschillen in alcoholgebruik. Tenslotte zou de bevinding dat alleen 'korte termijn' patiënten een aandachtsbias lieten zien, geïnterpreteerd kunnen worden in het teken van de 'incentive habit' theorie van verslaving in plaats van de hierboven besproken 'incentive sensitization' theorie. De 'incentive sensitization' theorie zou naar mate de verslaving zich ontwikkelt een steeds sterkere aandachtsbias voor alcohol stimuli voorspellen omdat het brein overgevoelig is geraakt voor beloning, waardoor alcohol stimuli de aandacht trekken. Volgens deze theorie zouden de 'lange termijn' patiënten dus het meest moeten worden afgeleid door alcoholwoorden. De 'incentive habit' theorie daarentegen, benadrukt het belang van 'gewoontegedrag' en

vaste schema's of patronen die ontstaan als een verslaving zich verder ontwikkelt. Binnen deze theorie wordt voorspeld dat de aandachtsbias voor alcoholwoorden eerst toeneemt (zoals bij de korte termijn patiënten zichtbaar is), en na verloop van tijd weer afneemt (door de verschuiving naar gewoontegedrag waardoor minder aandacht nodig is voor alcohol stimuli). De patiënten met een langduriger alcoholprobleem lieten inderdaad geen aandachtsbias voor alcoholwoorden zien. Deze bevinding past beter binnen de 'incentive habit' theorie.

Hoofdstuk 4 richt zich op het voorspellen van terugval bij alcohol-afhankelijke patiënten die 3 maanden lang behandeld werden met de mu-opioïde receptor antagonist naltrexon. De behandeluitkomst (terugval of niet) van 19 alcohol-afhankelijke patiënten werd voorspeld met behulp van verschillende expliciete maten (drang naar alcohol, alcoholverwachtingen, motivatie om te stoppen met drinken), impliciete maten (opwindings-IAT, benaderen-vermijden IAT, emotionele Stroop) en verschillende modererende variabelen (zoals familiegeschiedenis voor alcoholisme). De hypothese was dat patiënten met een positieve familiegeschiedenis voor alcoholisme succesvoller zouden zijn in abstinente blijven dan patiënten met een negatieve familiegeschiedenis. Achterliggende reden voor deze voorspelling was, dat onderzoek laat zien dat naltrexon met name goed werkt bij individuen met een sterke familiale lading van alcoholproblemen. Naltrexon blokkeert de mu-opioïde receptor, waaraan beta-enkefalin hechten die vrijkomen na alcoholgebruik. Deze beta-enkefalinerge respons blijkt sterk erfelijk bepaald te zijn. Er is onderzoek dat laat zien dat deze reactie sterker is in individuen met een sterke familiale lading van alcoholproblemen vergeleken met individuen zonder alcoholisten in de familie. Door het blokkeren van de mu-opioïde receptor wordt het voor hun zo gevoelige systeem dus 'uitgeschakeld' waardoor alcohol zijn belonende effect verliest. Hierdoor zal de behoefte om alcohol te drinken minder worden, waardoor terugval minder snel optreedt of minder diep zal zijn dan wanneer deze receptoren niet geblokkeerd zouden zijn.

De resultaten lieten iets anders zien dan was verwacht. Patiënten die terugvielen waren juist met name individuen met een sterke familiale lading van alcoholproblematiek (6 van de 7 die terugvielen). Verder vertoonden de patiënten met een terugval minder aandachtsbias voor alcohol-gerelateerde woorden en neigden ze naar sterkere impliciete vermijdingsassociaties met alcohol dan de patiënten die wel abstinente waren gebleven. Drang naar alcohol aan het begin van de behandeling kon terugval niet voorspellen. Ondanks het feit dat de studie leed onder wervingsproblemen (waardoor de placebo conditie moest komen te vervallen), werden zelfs in deze kleine steekproef verschillen gevonden tussen patiënten die terugvielen en die abstinente bleven. Impliciete maten kunnen een toegevoegde waarde hebben in het voorspellen van terugval bij alcohol-afhankelijke patiënten. Familiegeschiedenis voor alcoholisme is wellicht een te groffe genetische maat voor het voorspellen van behandel succes bij naltrexon. Varian-

ten in het mu-opioïde receptor gen, dat voor de mu-opioïde receptor codeert, zijn wellicht betere voorspellers van de respons op naltrexon.

Hoofdstuk 5 richt zich op de relatie tussen een variant van het mu-opioïde receptor gen en cue-reactiviteit na blootstelling aan een alcoholisch drankje, in mannelijke zware drinkers. Cue-reactiviteit houdt in dat iemand wordt blootgesteld aan een cue (een stimulus) waarop een reactie plaatsvindt. In dit geval was de cue een glas water of een glas bier waaraan de proefpersoon werd blootgesteld. Reactiviteit werd gemeten met vragenlijsten (hoe groot is je drang naar alcohol?, hoeveel opwinding ervaar je nu?) en met een fysiologische maat, namelijk speekselproductie. Het mu-opioïde receptor gen (*OPRM1*) codeert voor de mu-opioïde receptor waaraan beta-endorfinen zich hechten (b.v. na alcohol- of druggebruik). Het A118G polymorfisme in dit gen is een zogenaamd 'single nucleotide polymorfisme' oftewel een mutatie waarbij een A nucleotide in het DNA vervangen is door een G nucleotide. Hierdoor wordt het aminozuur asparagine op positie 40 in de aminozuurketen vervangen door asparaginezuur, waardoor de mu-opioïde receptor anders is van opbouw. Dit is van invloed op de kracht waarmee beta-endorfinen aan de receptor hechten. Door de veranderde receptoropbouw, kan de Asp40 variant (G allel) beta-endorfinen 3 keer zo sterk binden als de meer voorkomende Asn40 variant (A allel). Alcohol heeft dus een sterker effect op dragers van het G allel (dus combinatie A/G of G/G). De hypothese was dat deze personen met een sterkere cue reactiviteit zouden reageren na blootstelling aan alcohol, dan de individuen die homozygoot waren voor het A allel (combinatie A/A). Gebaseerd op eerder onderzoek werd verder voorspeld dat G allel proefpersonen vaker een positieve familiegeschiedenis voor alcoholisme zouden rapporteren evenals meer alcohol en druggebruik. In totaal namen 109 mannelijke zware drinkers deel aan een cue reactiviteits paradigma, waarin zij werden blootgesteld aan water en vervolgens aan bier in perioden van drie minuten. Subjectieve drang naar alcohol (hoe veel zin in alcohol heb je?), subjectieve opwinding (hoe actief voel je je?) en speekselproductie (m.b.v. watjes) werden gemeten als indices van cue-reactiviteit.

Proefpersonen met een G allel ( $n = 24$ ) lieten een significant sterkere drang naar alcohol zien dan de A allel proefpersonen ( $n = 84$ ), zoals bleek uit een grotere verschilscore tussen de bier minus water aanbieding (sterkere toename in drang naar alcohol in de G allel proefpersonen tijdens de blootstelling aan bier). Er werden geen verschillen gevonden in de mate van ervaren opwinding of speekselproductie. Wel produceerden de zwaardere drinkers meer speeksel dan de lichtere drinkers bij de blootstelling aan bier. Tegen de verwachting in verschilden de groepen niet in familiegeschiedenis voor alcoholisme. Proefpersonen met een G allel rapporteerden meer verschillende soorten drugs te hebben gebruikt ooit in hun leven, dan proefpersonen die homozygoot waren voor het A allel. Met name hun gebruik van cannabis en amfetaminen lag hoger. Samengevat suggereren de bevindingen uit dit hoofdstuk dat een sterkere drang

om te drinken na blootstelling aan alcohol, in individuen met een G allel zou kunnen leiden tot een verhoogd risico voor het ontwikkelen van een alcoholprobleem. G allel dragers hebben wellicht meer moeite om een drankje af te slaan als het hen wordt aangeboden. Gezien de hogere druggebruik scores zou het G allel zelfs kunnen predisponeren tot het experimenteren met meer drugs in het algemeen.

Hoofdstuk 6 richt zich ook op de relatie tussen cue-reactiviteit en genetische variatie tussen individuen. Een subgroep van 88 proefpersonen uit de cue-reactiviteitsstudie uit Hoofdstuk 5 heeft een tweede keer toestemming gegeven voor additionele genotypering van hun 'variable number of tandem repeats' (VNTR) van het dopamine D4 receptor gen (*DRD4*) en het rs2023239 polymorfisme van het cannabinoïde CB1 receptor gen (*CNR1*). Zowel het dopaminerge als het cannabinoïde receptor systeem speelt een belangrijke rol bij het ervaren van beloningsgevoelens na inname van alcohol of drugs. Voorspeld werd dat individuen met de lange variant van de *DRD4* VNTR ( $> 7$  repeats, oftewel *DRD4* L) meer cue-reactiviteit zouden vertonen en meer alcohol en druggebruik zouden rapporteren dan individuen met het korte *DRD4* allel ( $< 7$  repeats, oftewel *DRD4* S). En er werd voorspeld dat individuen met een kopie van het C allel van het *CNR1* polymorfisme (dus C/T of C/C) meer cue-reactiviteit zouden vertonen en meer alcohol en druggebruik zouden rapporteren dan individuen, homozygoot voor het *CNR1* T allel (T/T). De minder vaak voorkomende allelen (oftewel 'minor' allelen) van beide polymorfismen zijn geassocieerd met een andere reactie op alcohol na inname, vergeleken met de meer voorkomende (oftewel 'major') allelcombinatie.

Analyses lieten zien dat er geen sterk bewijs was voor meer cue-reactiviteit (verschilscore, bier minus water aanbieding) in de *DRD4* L en *CNR1* C allel groepen. Het *DRD4* VNTR polymorfisme neigde ernaar (net niet significant) om de mate van speekselproductie te modereren. *DRD4* L proefpersonen lieten een grotere verschilscore zien in speekselproductie tussen de bier- en wateraanbieding dan de *DRD4* S proefpersonen. Tegen de verwachting in rapporteerden de *DRD4* L proefpersonen gemiddeld genomen over beide blootstellingen (water en bier samen), minder drang naar alcohol en meer subjectieve opwindings dan de *DRD4* S proefpersonen. Een borderline significante interactie met alcoholgebruik liet zien dat de drang naar alcohol in de C allel proefpersonen tijdens blootstelling aan alcohol sterker werd naarmate ze een hoger wekelijks alcoholgebruik hadden, vergeleken met de T allel proefpersonen. Uit deze bevindingen moet worden geconcludeerd dat de *DRD4* en *CNR1* polymorfismen geen sterke rol lijken te spelen bij de mate van cue-reactiviteit na de blootstelling aan alcohol, in mannelijke zware drinkers.

De bevindingen die beschreven staan in dit proefschrift hebben betrekking op verschillende cognitieve en biologische variabelen in relatie tot problematisch alcoholgebruik. Samengevat kan worden gesteld dat impliciete cognities zoals opwindings- en benaderingsassociaties en aandachtsbias voor alcohol niet noodzakelijkerwijs teruggrij-

pen op (hetzelfde) onderliggende mechanisme van 'incentive sensitization' ofwel overgevoeligheid voor beloning, als gevolg van structurele hersenveranderingen. Er zijn geen sterke of consistente associaties gevonden tussen de drie impliciete maten onderling, noch tussen de impliciete maten en alcohol-geïnduceerde hartslagversnelling, noch tussen de impliciete maten en alcoholmaten zoals alcoholgebruik, alcoholproblemen en leeftijd waarop het alcoholprobleem ontstond. Verder werden er weinig tot geen verschillen gevonden tussen alcoholisten met en zonder familiale lading van alcoholproblemen of tussen patiënten en controles. Expliciete maten zoals alcoholverwachtingen en drang naar alcohol hingen daarentegen wel samen met alcoholmaten en waren in staat patiënten en controles van elkaar te onderscheiden. Verder hingen expliciete opwindingsverwachtingen van alcohol samen met de snelheid waarop de maximale bloed alcohol concentratie werd bereikt in zware drinkers met een negatieve familiegeschiedenis voor alcoholisme. Genen spelen een belangrijke rol bij de gevoeligheid voor alcohol en druggebruik. Zware drinkers met een G allel van het mu-opioïde receptor gen (*OPRM1*) kregen meer zin in alcohol na blootstelling eraan dan A/A individuen. Deze bevinding zou kunnen verklaren dat naltrexon extra effectief lijkt te zijn bij alcohol-afhankelijke patiënten met een G allel. Wellicht treedt juist in deze groep een extra sterke daling in drang naar alcohol op door blokkade van de mu-opioïde receptor. Het kan zelfs zo zijn dat een kopie van het G allel iemand kwetsbaarder maakt om in het algemeen met drugs te experimenteren. De hogere druggebruik scores die in deze groep werden gevonden wijzen in die richting. Het moet wel worden opgemerkt dat genen ook met andere genen kunnen interacteren en met omgevingsfactoren. Dus, aanwezigheid van dit polymorfisme hoeft niet via één direct pad te leiden tot het fenotype alcoholisme. De identificatie van genen die betrokken zijn bij middelengebruik vergroot ons begrip van verslavingsgedrag. Op deze wijze kunnen nieuwe medicijnen worden ontwikkeld en kunnen preventie en behandeling effectiever en meer gericht worden ingezet.